

22.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 10 OCT 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 8 月 2 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 4 4 3 7 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 4 4 3 7 1]

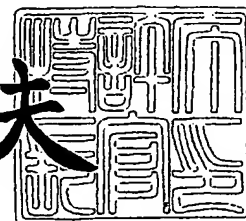
出 願 人 日 本 ゼ オ ン 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 9 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 2002NZ-20

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D307/04
C07C 43/305
B01D 15/08

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 山田 俊郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 坂本 圭

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 中野 靖之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 日本ゼオン株式会社内

【氏名】 近藤 佳久

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市八万町大坪 2 3 2 - 1

【氏名】 根本 尚夫

【特許出願人】

【識別番号】 000229117

【氏名又は名称】 日本ゼオン株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108419

【氏名又は名称】 大石 治仁

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 084000

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0006473

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

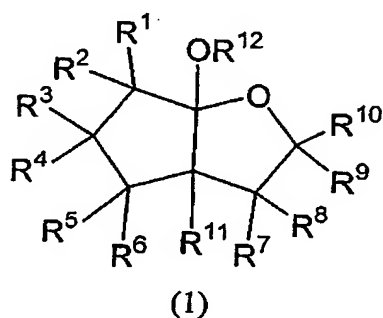
【発明の名称】 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物、その製造方法、ジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1～20 のアルキル基を表し、 R^{11} は、置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 R^{12} は、置換基を有していてもよいキラルな炭化水素基を表す。) で表される 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

【請求項 2】

R^{12} が、(置換基を有していてもよい) キラルな 2 級炭化水素基である請求項 1 記載の 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

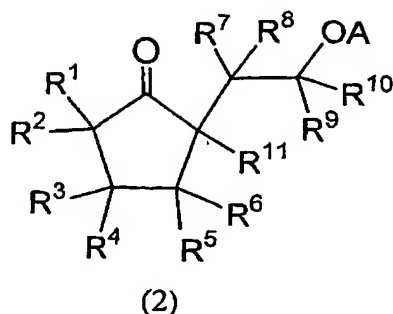
【請求項 3】

R^{12} が、(橋かけ構造を有する) キラルな 2 級炭化水素基、又は (アルコキシカルボニル基で置換された) キラルな 2 級アルキル基である請求項 1 に記載の 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物。

【請求項 4】

式 (2)

【化2】

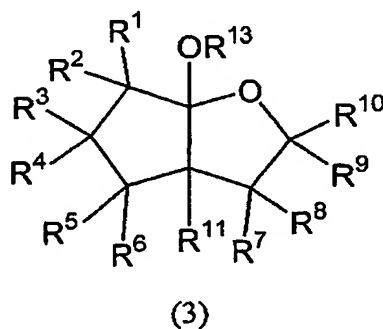


(式中、R¹～R¹¹は前記と同じ意味を表し、Aは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表される化合物と、式：R¹²OH (式中、R¹²は前記と同じ意味を表す。)で表される光学活性アルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法。

【請求項5】

式(3)

【化3】



(式中、R¹～R¹¹は前記と同じ意味を表し、R¹³は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物と、式：R¹²OH (R¹²は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法。

【請求項6】

請求項1～3のいずれかに記載の式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物を、擬似移動層型クロマト

グラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法。

【請求項7】

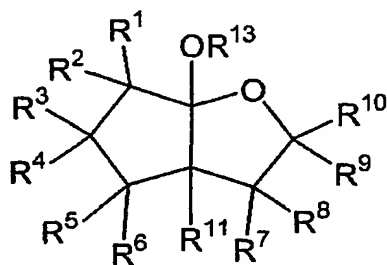
請求項1～3のいずれかに記載の式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法。

【請求項8】

請求項1～3のいずれかに記載の式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

分離したジアステレオマーと、式： $R^{13}OH$ (R^{13} は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式(3)

【化4】

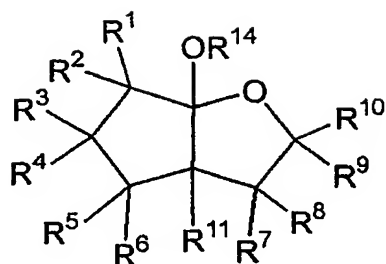


(3)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 、及び R^{13} は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を得る工程と、

前記式(3)で表される化合物と、式： $R^{14}OH$ [R^{14} は、不斉炭素原子を有する(置換基を有していてもよい)炭化水素基を表す。]で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させることにより、式(4)

【化 5】



(4)

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 及び R^{14} は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る工程と、

得られたジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、

分離したジアステレオマーと、式： $R^{15}OH$ (R^{15} は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{14}OH$ で表される光学活性アルコールを得る工程とを有する、式： $R^{14}OH$ (R^{14} は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールの光学分割方法。

【請求項 9】

前記式 (4) で表される化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を擬似移動層型クロマトグラフィーにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものである請求項 8 に記載のアルコールの光学分割方法。

【請求項 10】

前記式 (4) で表される化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものである請求項 8 に記載のアルコールの光学分割方法。

【請求項 11】

前記分離した式 (4) で表される化合物のジアステレオマーと、式： $R^{13}OH$ (R^{13} は前記と同じ意味を表す。) で表されるアルコールとを、酸触媒の存

在下に反応させることにより、式： $R^{14}OH$ （ R^{14} は前記と同じ意味を表す。）で表される光学活性アルコール及び前記式（3）で表される化合物を単離し、単離した式（3）で表される化合物をアルコールの光学分割剤として再利用することを特徴とする請求項 8～10 のいずれかに記載のアルコールの光学分割方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の1位に、酸素原子を介して、(置換基を有していてもよい)キラルな炭化水素基が結合してなる2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法、該2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬品や農薬品、香料、甘味料等の生理活性物質には、不斉炭素原子を有するアルコールが多い。このような化合物には光学異性体が存在し得るが、これらの光学異性体間では生理活性の強度が大きく異なったり、全く異なる性質の生理活性が発現される場合がある。従って、アルコール又はアルコールの部分構造をもつ化合物（以下、単に「アルコール類」という。）の光学異性体混合物を簡便かつ確実に分離する方法の開発が望まれている。

【0003】

アルコール類の光学分割を行った例としては、例えば、Synlett., (6), 862 (2000) や J. Org. Chem., 64, 2638 (1999) 等に、天然の光学活性環境（例えば、エステル化酵素や加水分解酵素を含む臓物の臓器）を用いて、光学異性体の一方のみをアルコールのままにして、他方をエステル誘導体に変換して光学分割する方法が記載されている。しかしながら、こうした酵素は化学的安定性、特に熱的安定性に乏しく、高温下で使用する事ができず、しかも高価で大量入手が困難であることから、一般性及び汎用性に

欠けるという問題がある。

【0004】

また、Tetrahedron Lett., 35, 4397 (1994) には、不斉炭素原子を有するカルボン酸とアルコールとを縮合させてエステルにした後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりそれぞれのジアステレオマーに分離できたという報告例がある。この例は、原理的にアルコールの光学分割法と考えることができる。しかしながら、分離度の高いジアステレオマー混合物が生成するか否かに一般通則や原理はなく、この方法は、一般性及び汎用性に欠けるという問題点がある。

【0005】

また、自然分晶等のように光学活性な外部要因をまったく与えずに2つの光学異性体同士が分離できるケースは稀であり、まして分離のための一般通則等は存在しない。従って、アルコール等の光学異性体混合物を光学分割することができるか否かの予想、あるいはその実現性は殆どのケースにおいて非常に困難である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、かかる従来技術の問題点に鑑みてなされたものであり、分子内に不斉炭素原子を有する有用なアルコールの光学異性体混合物を、簡便かつ確実に光学分割できる光学分割剤となり得る光学活性2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、その製造方法、該化合物のジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

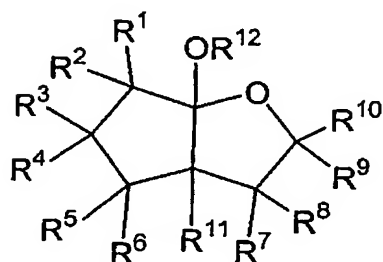
本発明者らは、(i) シクロペンタノン環の2位に、2-アセトキシエチル基及び2-プロペニル基を有するシクロペンタノン化合物と、光学活性アルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン環の1位に、酸素原子を介して、置換基を有していてもよいキラルな炭化水素基が結合した1-アルコキシ-2-オキサビシクロ[3.3.0]オク

タン化合物を高収率で得ることができること、(ii)この化合物のジアステレオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法により、それぞれのジアステレオマーに効率よく分離することができること、及び(iii)分離したジアステレオマーを用いることにより、分子内に不斉炭素原子を有するアルコールの光学分割が可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

かくして本発明の第1によれば、式(1)

【0008】

【化6】



(1)

【0009】

〔式中、R¹～R¹⁰は、それぞれ独立して水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基を表し、R¹¹は、置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、R¹²は、置換基を有していてもよいキラルな炭化水素基を表す。〕で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物が提供される。

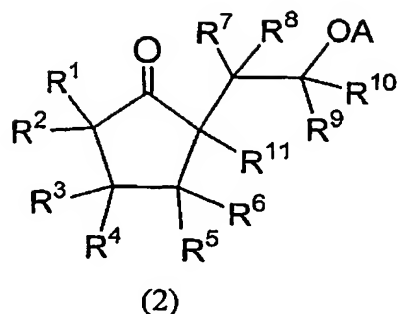
【0010】

本発明の2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物においては、前記R¹²が、(置換基を有していてもよい)キラルな2級炭化水素基であるのが好ましく、(橋かけ構造を有する)キラルな2級炭化水素基、又は(アルコキシカルボニル基で置換された)キラルな2級アルキル基であるのがより好ましい。

本発明の第2によれば、式(2)

【0011】

【化7】



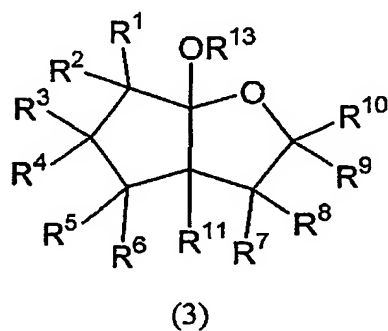
【0012】

(式中、R¹～R¹¹は前記と同じ意味を表し、Aは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表される化合物と、式：R¹²OH (式中、R¹²は前記と同じ意味を表す。)で表される光学活性アルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法が提供される。

本発明の第3によれば、式(3)

【0013】

【化8】



【0014】

(式中、R¹～R¹¹は前記と同じ意味を表し、R¹³は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物と、式：R¹²OH (R¹²は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法が提供される。

【0015】

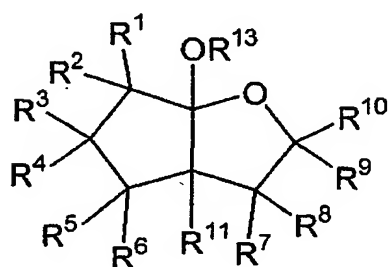
本発明の第4によれば、本発明の式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィーにより、又は該ジアステレオマー混合物を蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離することを特徴とする、式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法が提供される。

【0016】

本発明の第5によれば、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、分離したジアステレオマーと、式： $R^{13}OH$ (R^{13} は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、式(3)

【0017】

【化9】



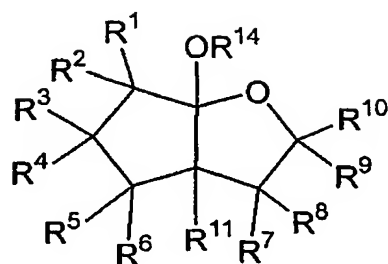
(3)

【0018】

(式中、 $R^1 \sim R^{11}$ 、及び R^{13} は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を得る工程と、前記式(3)で表される化合物と、式： $R^{14}OH$ [R^{14} は、不斉炭素原子を有する(置換基を有していてもよい)炭化水素基を表す。]で表されるアルコールの光学異性体混合物とを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式(4)

【0019】

【化10】



(4)

【0020】

(式中、R¹～R¹¹、及びR¹⁴は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る工程と、得られたジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程と、分離したジアステレオマーと、式：R¹⁵OH (R¹⁵は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより、式：R¹⁴OHで表される光学活性アルコールを得る工程とを有する、式：R¹⁴OH (R¹⁴は前記と同じ意味を表す。)で表されるアルコールの光学分割方法が提供される。

【0021】

本発明の光学分割方法は、前記式(4)で表される化合物のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程が、該ジアステレオマー混合物を、擬似移動層型クロマトグラフィーにより又は蒸留することにより、それぞれのジアステレオマーに分離するものであるのが好ましい。

【0022】

また、本発明の光学分割方法においては、前記R¹⁵OHで表されるアルコールとして、式：R¹³OHで表されるアルコールを用い、前記分離した式(4)で表される化合物のジアステレオマーと、該式：R¹³OHで表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、式：R¹⁴OHで表される光学活性アルコール及び前記式(3)で表される化合物を単離し、単離した式(3)で表される化合物をアルコールの光学分割剤として再利用するのがより好ましい。

【0023】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を、1) 式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物、2) 式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物の製造方法、3) 式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物のジアステレオマー混合物の分離方法、及び4) アルコールの光学分割方法に項分けして、詳細に説明する。

【0024】

1) 式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物

本発明の第1は、前記式(1)で表される2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(以下、「2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)」と略す。)である。

【0025】

前記式(1)中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1~20のアルキル基を表す。炭素数1~20のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が挙げられる。また、その置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基等のアルキルチオ基；フッ素、塩素等のハロゲン原子；フェニル基、2-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基；等が挙げられる。これらの中でも、入手及び製造が容易であることから、 $R^1 \sim R^{10}$ がそれぞれ独立して水素原子又はメチル基であるのが好ましく、 $R^1 \sim R^{10}$ のすべてが水素原子であるのが特に好ましい。

【0026】

前記 R^{11} は、置換基を有していてもよいアルケニル基を表す。

アルケニル基としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、

メタリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、1-ヘプテニル基、2-ヘプテニル基、5-ヘプテニル基、1-オクテニル基、3-オクテニル基、5-オクテニル基等が挙げられる。

【0027】

アルケニル基の置換基は、酸触媒に対して安定なものであれば特に制限されない。例えば、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が結合していてもよい。

【0028】

置換基を有していてもよいアルケニル基の好ましい具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、メタリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、2-エチル-2-ブテニル基等のアルケニル基；シンナミル基、4-クロロシンナミル基、2-メチルシンナミル基等が挙げられる。これらの中でも、入手及び製造が容易であること等から、 R^{11} は、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基がより好ましく、炭素数2～6のアルケニル基がさらに好ましく、2-プロペニル基が特に好ましい。

【0029】

R^{12} は、置換基を有していてもよいキラルな炭化水素基を表す。すなわち、 R^{12} は少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、特定の立体配置を有する基である。 R^{12} の不斉炭素原子は1つでも2つ以上であってもよく、その不斉炭素原子の位置は特に制限されない。

【0030】

前記炭化水素基としては、キラルな基（光学活性基）であれば特に限定されず、1級炭化水素基、2級炭化水素基、3級炭化水素基のいずれであってもよいが、2級炭化水素基が好ましい。また、炭化水素基の炭素数は特に制限されないが

、通常、1～2.0、好ましくは1～1.5である。

【0031】

前記炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、橋かけ構造（環状構造の隣り合わない2点を1個以上の原子で橋をかけた構造）を有する炭化水素基等が挙げられる。

【0032】

また、前記炭化水素基の置換基としては、酸触媒に対して安定なものであれば特に制限されない。例えば、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。前記フェニル基及びヘテロ環基の置換基としては、例えば、フッ素、塩素等のハロゲン原子；メチル基、エチル基等のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；等が挙げられる。これらの置換基の置換位置は特に制限されず、同一又は相異なって複数個が炭化水素基に結合していてもよい。

【0033】

これらの中でも、 R^{12} としては、（置換基を有していてもよい）キラルな2級炭化水素基であるのが好ましく、（橋かけ構造を有する）キラルな2級炭化水素基、又は（アルコシカルボニル基で置換された）キラルな2級アルキル基であるのがより好ましく、キラルな2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル基（メンチル基）、キラルな1, 7, 7-トリメチルビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル基（ボルニル基）又はキラルな1-エトキシカルボニルエチル基がさらに好ましく、キラルな1, 7, 7-トリメチルビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル基（ボルニル基）又はキラルな1-エトキシカルボニルエチル基が特に好ましい。

【0034】

2-オキサビスシクロ[3. 3. 0]オクタン化合物（1）の好ましい具体例としては、1-（d）-ボルニルオキシ-5-（2-プロペニル）-2-オキサビ

シクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、

【0035】

1-(d)-ボルニルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1)-ボルニルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-(S)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1-(R)-エトキシカルボニル)エトキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(1)-メンチルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン、1-(d)-メンチルオキシ-5-ジフェニルメチル-2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン等が挙げられる。

【0036】

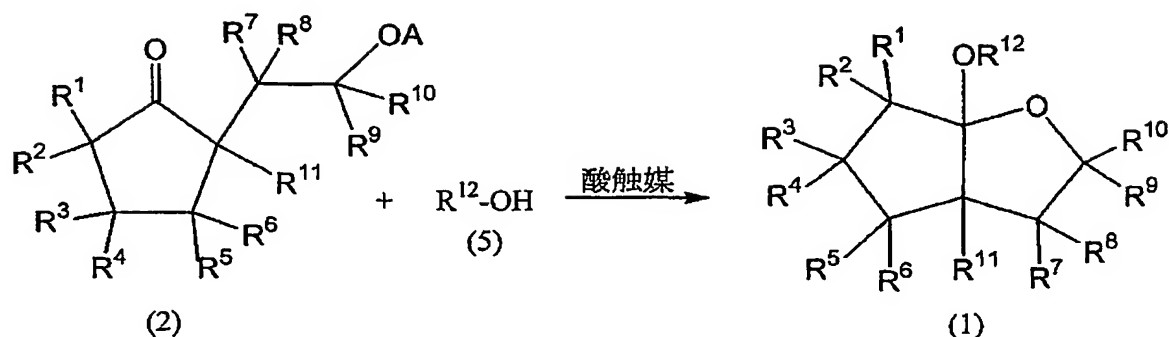
2) 2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン化合物(1)の製造方法

本発明の第2は、2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン化合物(1)の製造方法である。2-オキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン化合物(1)は、以下の製造方法1又は2のいずれかの方法により製造することができる。

(i) 製造方法1

【0037】

【化 11】



【0038】

2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)は、式(2)で表されるシクロペンタノン化合物(以下、「シクロペンタノン化合物(2)」と略す。)と、式: R¹²OHで表されるアルコール(以下、「アルコール(5)」と略す。)とを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することができる。この製造方法によれば、シクロペンタノン化合物(2)から一挙に目的化合物を得ることができる。

【0039】

アルコール(5)は光学活性アルコールであれば、1級アルコール、2級アルコール、3級アルコールのいずれも用いることができるが、入手が容易であること及び収率よく目的物が得られること等の理由から、2級アルコールが好ましく、炭素数3~20の2級アルコールがより好ましい。

【0040】

光学活性な炭素数3~20の2級アルコールの具体例としては、光学活性2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキサノール等のメントール類；光学活性な乳酸メチル、光学活性な乳酸エチル等の乳酸エステル類；光学活性な1-エンド-ボルネオール等のボルネオール類；イソカンフィルシクロヘキサノール等の合成香料；等が挙げられる。

【0041】

これらの中でも、入手が容易である等の理由から、(d)-メントール、(l)-メントール、(d)-ボルネオール、(l)-ボルネオール、(S)-乳酸エチル、(R)-乳酸エチルがより好ましく、(d)-ボルネオール、(l)-

ボルネオール、(S)-乳酸エチル、(R)-乳酸エチルが特に好ましい。

【0042】

アルコール(5)の使用量は特に制限されないが、シクロペンタノン化合物(2) 1モルに対し、通常1~100モル、好ましくは1~5モルである。

【0043】

用いる酸触媒としては特に制限されず、液状酸触媒、固体状酸触媒のいずれも使用することができる。酸触媒としては、例えば、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)、パラトルエンスルホン酸(p-TsOH)、モンモリロナイト、酸性イオン交換樹脂、合成ゼオライト(例えば、モレキュラーシーブ)等が挙げられる。酸触媒の添加量は、シクロペンタノン化合物(2) 1重量部に対し、通常0.0001~2重量部、好ましくは0.001~1重量部である。

【0044】

この反応は、無溶媒で、又は不活性溶媒で希釈して行なうことができる。用いる溶媒としては、非プロトン性溶媒であれば特に制限はない。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、アニソール等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を組み合わせる用いることができる。これらの中でも、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類等の比較的低い沸点をもつ有機溶媒の使用が好ましい。

【0045】

反応は、-20℃から用いる溶媒の沸点までの温度範囲、好ましくは-10℃~+150℃で円滑に進行する。反応は、通常数分から数十時間で完結する。反

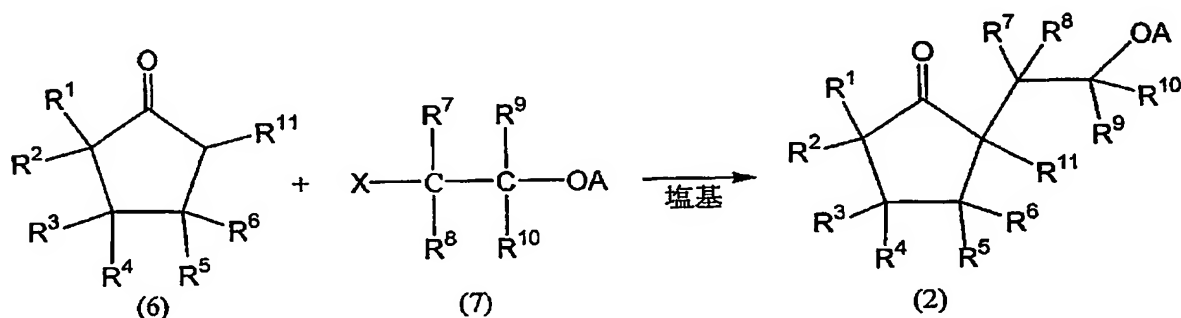
応終了後は、通常の後処理操作を行い、カラムクロマトグラフィー、蒸留法等の公知の分離手段によって、目的とする 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) を得ることができる。

【0046】

出発原料であるシクロペンタノン化合物 (2) は、例えば、Tetrahedron Lett., 35, 7785 (1994) に記載される方法により製造することができる。一般的な製造方法を下記に示す。

【0047】

【化12】



【0048】

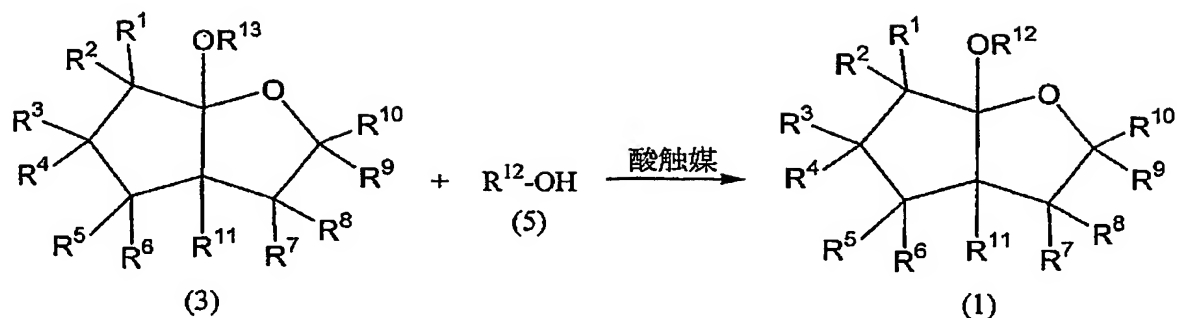
(上記式中、R¹ ~ R¹¹ は前記と同じ意味を表し、X はハロゲン原子を表す。また、A は水素原子又は水酸基の保護基を表す。)

すなわち、式 (6) で表されるシクロペンタノン化合物に、塩基の存在下、式 (7) で表されるハロゲン化アルキルを反応させることにより、シクロペンタノン化合物 (2) を得ることができる。ここで、水酸基の保護基 (A) としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、1-エトキシエトキシ基等が挙げられる。

(ii) 製造方法 2

【0049】

【化13】



【0050】

2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)は、式(3)で表される化合物とアルコール(5)とを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することもできる。

【0051】

ここで、R¹³は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。R¹³の炭化水素基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等のアルキル基；ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基等のアルケニル基；エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基等のアルキニル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等のシクロアルキル基；シプロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基等のシクロアルケニル基；フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等のアリール基；等が挙げられる。

【0052】

また、前記R¹³の炭化水素基の置換基としては、酸触媒に対して安定なものであれば特に制限されないが、例えば、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基等が挙げられる。

【0053】

これらの中でも、生成する式：R¹³OHで表されるアルコールを反応系から

容易に除去することができる観点から、 R^{13} は炭素数1～6のアルキル基又は炭素数2～6のアルケニル基が好ましく、炭素数1～3のアルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

【0054】

用いる酸触媒としては、前記製造方法1で用いることができるものとして列記したのと同様なものが挙げられる。酸触媒の使用量は、前記式(3)で表される化合物1重量部に対し、通常0.0001～2重量部、好ましくは0.001～1重量部である。

【0055】

式(3)で表される化合物は、前記式(2)で表される化合物と式： $R^{13}OH$ で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させることにより製造することができる。このときの反応条件、用いる酸触媒の種類等は、前記製造方法1の場合と同様である。

【0056】

3) ジアステレオマー混合物の分離方法

本発明の第3は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物の分離方法である。本発明の分離方法は、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)のジアステレオマー混合物の分離方法であって、分離手段として、(a)擬似移動層型クロマトグラフィー、又は(b)蒸留法を用いることを特徴とする。

【0057】

(a) 擬似移動層型クロマトグラフィーを用いる分離方法

擬似移動層型クロマトグラフィーを実施するには、擬似移動層型クロマト分離装置を用いる。この分離装置は、一般的には吸着剤が充填された幾つかの室(カラム)からなる充填床と、この充填床内を液体が循環できる構造を有する。そして、液体の流れの方向に沿って、充填床に、溶離液供給口、第1の成分(強吸着成分)液拔出口、原液供給口及び第2の成分(弱吸着成分)液拔出口を設け、これらの供給口及び拔出口を、液体の流れの方向に間欠的に移動させる。このようにすることで、液体の流れと反対の方向に吸着層を移動させるのと同様の効果を

得ることができる。すなわち、吸着層を移動させることで分離を行なう移動層型クロマトグラフィーと同様の高い分離能が得られる。ここで、前記強吸着成分は、少なくとも2種類のジアステレオマーのうち、吸着剤に対してより吸着しやすい方のジアステレオマーであり、弱吸着成分は、吸着剤に対してより吸着されにくい方のジアステレオマーである。

【0058】

擬似移動層型クロマトグラフィーに用いる吸着剤としては、前記ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離することができるものであれば特に制限されず、公知のものを使用することができる。吸着剤の具体例としては、シリカゲル、中性アルミナ、イオン交換樹脂、ゼオライト、活性炭、合成吸着剤等が挙げられる。吸着剤の種類、平均粒径及び充填量等は、式(1)で表される化合物のジアステレオマー混合物を最も効率よく分離できるような条件を適宜選択することができる。

【0059】

本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置の液の流れの概念図を図1に示す。図1中、1は溶離液供給口、2は第1の成分液拔出口、3は原液供給口、4は第2の成分液拔出口、5は循環液をそれぞれ示す。また、1a～4aは、それぞれ一定時間運転後における次の運転時間での各供給・拔出口1～4の位置を示す。

【0060】

液体は、循環ポンプ(図示を省略)等によってカラムaからカラムhに向かって循環しており、溶離液供給口1、第1の成分液拔出口2、原液供給口3、第2の成分液拔出口4は、それぞれカラムa、c、e、gの前に設置されている。また、溶離液供給口1、第1の成分液拔出口2、原液供給口3、第2の成分液拔出口4には、それぞれ開閉可能な弁(図示を省略)が取り付けられ、分離装置全体として、どの弁を開き、どの弁を閉じるかが制御可能となっている。弁としては、例えば電磁式弁等が挙げられる。

【0061】

この状態で一定時間運転後、溶離液供給口1、第1の成分液拔出口2、原液供

給口 3、第 2 の成分液拔出口 4 を、循環液 5 の流れの方向に沿って次のカラムの前に移動させる（溶離液供給口 1、第 1 の成分液拔出口 2、原液供給口 3、第 2 の成分液拔出口 4 は、それぞれ溶離液供給口 1 a、第 1 の成分液拔出口 2 a、原液供給口 3 a、第 2 の成分液拔出口 4 a となる。）。この状態で一定時間（運転切替時間）運転を行い、これを繰り返す。

【0062】

擬似移動層型クロマト分離装置を運転して、ジアステレオマー混合物を効率よくそれぞれのジアステレオマーに分離するためには、溶離液供給口 1 等の移動速度 V_1 （ $V_1 = \text{カラム長さ} / \text{運転切替時間}$ ）を、第 2 の成分の吸着剤中の移動速度 V_2 よりも小さく、第 1 の成分の吸着剤中の移動速度 V_3 よりも大きくなるようにする必要がある（ $V_2 > V_1 > V_3$ ）。このような運転条件は、各カラム中を流れる液の流速や、運転切り替え時間や、溶離液の種類を適宜選択することにより設定することができる。

【0063】

擬似移動層型クロマト分離装置をこのように操作することにより、充填床は、見かけ上、循環液 5 の流れの方向とは逆の方向に移動させることができ、第 1 の成分液拔出口 2、及び第 2 の成分液拔出口 4 から、第 1 の成分を含む液及び第 2 の成分を含む液をそれぞれ連続的に抜き出すことができる。

【0064】

本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置としては特に制限されない。例えば、特開平 3-168100 号公報、特開平 3-134562 号公報等に記載された擬似移動層型クロマト分離装置が挙げられる。

【0065】

（b）蒸留法を用いる分離方法

2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) のジアステレオマー混合物は、蒸留することによっても分離することができる。すなわち、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) のジアステレオマー混合物を含む溶液を、所望により減圧濃縮して、未反応物及び溶媒等を除去し、得られた残留物を蒸留することにより、一方のジアステレオマーのみを選択的に取り出すこと

ができる。

【0066】

蒸留法としては特に制限されず、例えば、常圧蒸留法、減圧蒸留法、水蒸気蒸留法等を用いることができる。これらの中でも、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) の熱分解を極力抑制し、分離効率を高める観点から、減圧蒸留法が好ましい。蒸留に用いる蒸留装置は特に制限されず、例えば、スルザーバックを充填した精留塔を有する精留装置等の公知の蒸留装置を使用することができる。

【0067】

減圧蒸留の減圧度及び蒸留温度は、分離する2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) の種類等により、適宜設定することができる。減圧度は、通常100～0.001 hPa、好ましくは10～0.01 hPa、より好ましくは1～0.05 hPaである。蒸留温度は、オイルバス温度で、通常50～250℃、好ましくは70～200℃である。

【0068】

また、蒸留時の還流比を高くすることにより、一方のジアステレオマーのみをより選択的に得ることができる。還流比は、還流量／留出量の重量比で表して、通常30／1以上、好ましくは70／1以上、より好ましくは600／1以上、さらに好ましくは1200／1以上である。

【0069】

一つのジアステレオマーのみを選択的に蒸留して得られる釜残には、他のジアステレオマーが残存している。このものは、さらに蒸留法、カラムクロマトグラフィー、結晶化法等の精製手段により精製し、単離することができる。

【0070】

本発明において、前記ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する手段としては、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法を用いるのが好ましいが、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の他の分離手段を使用することもできる。

【0071】

4) アルコールの光学分割方法

本発明の第4は、式： $R^{14}OH$ [R^{14} は、不斉炭素原子を有する（置換基を有していてもよい）炭化水素基を表す。] で表されるアルコールの光学異性体混合物の光学分割方法である。

【0072】

本発明の光学分割方法は、本発明の2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程 (A工程)、分離したジアステレオマーと、式： $R^{13}OH$ で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させて、前記式 (3) で表される2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物を得る工程 (B工程)、前記式 (3) で表される2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物と、式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させて、前記式 (4) で表される2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物のジアステレオマー混合物を得る工程 (C工程)、該ジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する工程 (D工程)、及び分離したジアステレオマーと、式： $R^{15}OH$ で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させて、式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールの光学活性体を得る工程 (E工程) とを有する。

【0073】

以下、このアルコールの光学分割方法を詳細に説明する。

(A工程)

先ず、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) のジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する。このときの分離方法としては、上述した擬似移動層型クロマトグラフィーによる方法、蒸留法、カラムクロマトグラフィーによる方法等が挙げられるが、擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法が好ましい。

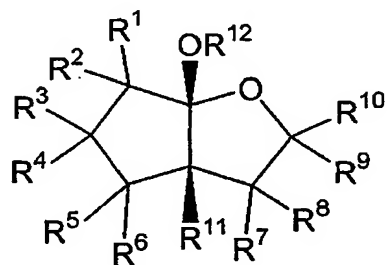
【0074】

分離した2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン化合物 (1) の各ジアステレオマーは、下記に示す式 (1-1) 又は (1-2) で表される化合物である。これらのジアステレオマーは、2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン環

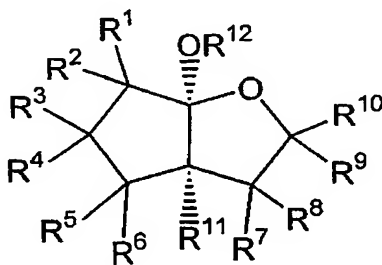
の1位と5位の置換基、 R^{11} 基と OR^{12} 基とが互いにシス配置であって、それぞれの置換基が互いに α 面(又は β 面)にある立体配置を有する光学活性体である。

【0075】

【化14】



(1-1)



(1-2)

【0076】

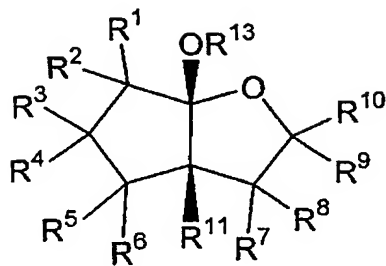
(B工程)

次に、前記式(1-1)又は(1-2)で表される化合物と式： $R^{13}OH$ で表されるアルコールとを、酸触媒の存在下に反応させて、前記式(3)で表される化合物を得る。前記式(3)で表される化合物は、下記の(3-1)又は(3-2)で表される化合物のいずれかである。この反応は立体が保持した状態で進行するので、式(1-1)で表される化合物からは下記式(3-1)で表される化合物が、式(1-2)で表される化合物からは下記式(3-2)で表される化合物がそれぞれ得られる。

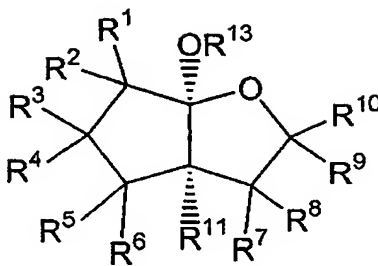
得られた式(3-1)で表される化合物又は式(3-2)で表される化合物は、アルコールの光学分割剤として使用することができる。

【0077】

【化15】



(3-1)



(3-2)

【0078】

なお、この工程を省略して、前記式(1-1)又は(1-2)で表される化合物をそのまま光学分割剤として用いることもできる。

【0079】

(C工程)

次いで、式(3-1)又は(3-2)で表される化合物と、式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールの光学異性体混合物とを酸触媒の存在下に反応させることにより、式(4)で表される化合物のジアステレオマー混合物を得る。このときの反応条件、用いる酸触媒の種類等は、上述した2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物(1)の製造方法2の場合と同様である。

【0080】

前記式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールとしては、分子内に不斉炭素原子を有するアルコールの光学異性体混合物であれば特に制限されず、1級アルコール、2級アルコール及び3級アルコールのいずれであってもよい。式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールの具体例としては、前記アルコール(5)と同様のアルコールの光学異性体混合物が挙げられる。

【0081】

(D工程)

次に、得られた式(4)で表されるジアステレオマー混合物をそれぞれのジアステレオマーに分離する。分離する方法としては特に制限されず、例えば、通常のカラムクロマトグラフィー、前記と同様の擬似移動層型クロマトグラフィーや蒸留法、結晶化法等の分離手段が挙げられる。中でも、擬似移動層型クロマトグ

ラフィー又は蒸留法が好ましい。

【0082】

(E工程)

次いで、分離したジアステレオマーと、式： $R^{15}OH$ （式中、 R^{15} は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。）で表されるアルコールとを酸触媒の存在下に反応させることにより、式： $R^{14}OH$ で表されるアルコールの光学活性体を得ることができる。得られた光学活性アルコールは、反応液から蒸留法、カラムクロマトグラフィー等の公知の分離・精製手段により単離することができる。

【0083】

この場合において、式： $R^{15}OH$ で表されるアルコールとして、式： $R^{13}OH$ で表されるアルコールを使用すると、前記式（3）で表される化合物を再生させることができ、このものを単離して、アルコールの光学分割剤として再利用することができる。

【0084】

【実施例】

次に、実施例及び比較例により本発明を更に詳細に説明する。本発明は下記実施例に限定されることなく、本発明の主旨を逸脱しない範囲で、式（1）で表される化合物及びアルコールの種類、反応溶媒、反応温度等を自由に変更することができる。また、以下の実施例及び比較例において、「部」は特に断りのない限り、重量基準である。

【0085】

製造例 1 2-（2-アセトキシエチル）-2-（2-プロペニル）シクロペンタノンの製造

出発原料となる 2-（2-アセトキシエチル）-2-（2-プロペニル）シクロペンタノン（2-1）は、Tetrahedron Lett., 35, 7785（1994）に記載と同様にして合成した。

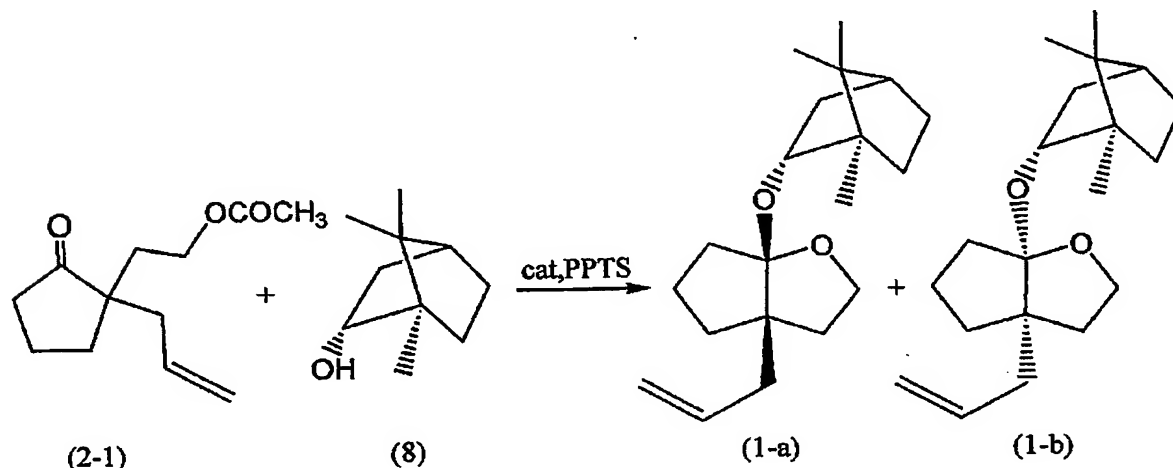
【0086】

実施例 1 1-〔（（1S）-エンド）-（-）-ボルニルオキシ〕-5-（2

ープロペニル) - 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン[(1-a), (1-b)]の製造

【0087】

【化16】



【0088】

2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニル)シクロペンタノン(2-1) 21.0部及びピリジニウムパラトルエンスルホン酸2.5部をトルエン173部に添加した溶液に、((1S)-エンド)-(-)-ボルネオール(8) 16.9部を室温で加えた後、110℃で10時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/ジエチルエーテル=40/1)にて精製して、目的物の異性体混合物を25.9部得た。

【0089】

シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて、展開溶媒としてn-ヘキサン/トルエン=2/1を用いて、44mm展開したときのR_f値は、0.28(異性体1)と0.36(異性体2)であった。

【0090】

実施例2 擬似移動層型クロマト分離装置を用いるジアステレオマー混合物の分離

シリカゲル60N球状中性(関東化学(株)製)を充填した内径1cm、長さ10cmのセミ分取用カラムを8本連結してなる擬似移動層型クロマト分離装置

に、実施例1で得られた異性体混合物の一部を0.03ml/分（濃度25vol%）で供給した。擬似移動層型クロマト分離装置の運転条件を以下に示す。

溶離液；n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1（容積比）の混合液

溶離液の供給速度；2.0ml/分

強吸着成分に富む液体の抜出口の流量；1.015ml/分

弱吸着成分に富む液体の抜出口の流量；1.015ml/分

カラムの切り替え時間；10分

温度；室温

【0091】

上記条件にて定常状態に達した後、前記異性体混合物の分離を行なった結果、強吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度95% eeの光学活性体（異性体1）が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度97% eeの光学活性体（異性体2）が得られた。生産性を第1表にまとめた。生産性は、 $[(g/h) : \text{単位時間}(h) \text{あたりの化合物の単離量}(g)]$ で評価した。

【0092】

得られた化合物の物性データを以下に示す。

(1) 異性体1

EI-MS： m/z 304 (M^+)

FT-IR (nujol)：3180、2960、2880、1645、1478、1460、1395、1375、1325、1310、1240、1195、1120、1058、1025、960、948、920 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm)：0.80 (s, 3H)、0.84 (s, 6H)、0.95-2.22 (m, 16H)、2.27 (m, 1H)、3.70-3.92 (m, 3H)、5.04-5.09 (m, 2H)、5.88 (ddd, $J=7.0, 10.0, 16.5$ Hz, 1H)

旋光度： $[\alpha]_D^{25} = +5.56^\circ$ ($c=0.84$, $CHCl_3$)

【0093】

(2) 異性体2

EI-MS: m/z 304 (M^+)

FT-IR (nujol): 3180、2960、2880、1645、1480、1460、1400、1375、1330、1310、1240、1195、1125、1060、1025、960、948、920 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.80 (s, 3H)、0.84 (s, 6H)、0.95-2.22 (m, 16H)、2.27 (m, 1H)、3.70-3.92 (m, 2H)、3.98-4.10 (m, 1H)、5.04-5.09 (m, 2H)、5.88 (ddd, $J=7.0, 10.0, 16.5 \text{ Hz}$, 1H)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.18^\circ$ ($c=1.05$, CHCl_3)

【0094】

比較例 1 高速液体クロマト分離装置を用いるジアステレオマー混合物の分離

シリカゲル 60N 球状中性 (関東化学 (株) 製) を充填した内径 1 cm、長さ 10 cm のセミ分取用カラムを 8 本連結してなる高速液体クロマト分離装置に、実施例 1 で得られた異性体混合物の一部を供給し、出口にてフラクションコレクターにて分取した。高速液体クロマト分離装置の運転条件を以下に示す。

溶離液; n -ヘキサン/トルエン = 2/1 (容積比) の混合液

流速; 2.0 ml/分

フラクション切り替え時間; 5 分

【0095】

フラクションナンバー 1~4 までの弱吸着成分に富む液体からは、光学純度 93% ee の光学活性体を得られた。また、フラクションナンバー 36~39 までの強吸着成分に富む液体からは、光学純度 90% ee の光学活性体を得られた。フラクションナンバー 5~35 までは、弱吸着成分と強吸着成分両者の混合物として得られ、分離精製することはできなかった。処理に要した時間は 5.2 時間であった。生産性を第 1 表にまとめた。

【0096】

【表 1】

第 1 表

	実施例1	比較例1
異性体1(g/h)	0.2	0.002
異性体2(g/h)	0.25	0.013

【0097】

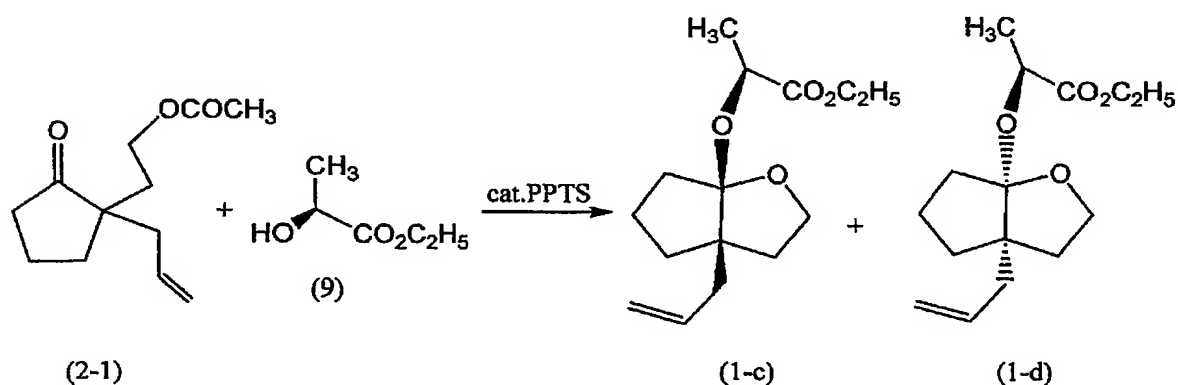
第1表から、擬似移動層型クロマト分離装置を使用すると、従来の高速液体クロマト分離装置に比して、効率よくかつ連続的にジアステレオマー混合物を、それぞれのジアステレオマーに分離することができることがわかった。

【0098】

実施例3 1-((1S)-1-エトキシカルボニルエトキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン[(1-c), (1-d)]の製造

【0099】

【化17】



【0100】

ピリジニウムパラトルエンスルホン酸 (PPTS) 5部、及び (S) - (1)-乳酸エチル (9) 26.0部の塩化メチレン200部溶液に、2-(2-アセトキシエチル)-2-(2-プロペニル)シクロペンタノン (2-1) 42.0部を塩化メチレン136部に添加した溶液を0℃で滴下し、室温で30分撹拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物を、この残留物に対して50重量倍用い

たシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: ジエチルエーテル=20:1) を用いて精製し、異性体混合物を46.6部得た。

【0101】

シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて、n-ヘキサン/ジイソプロピルエーテル=4/1を展開溶媒として、69mm展開したときのRf値は、0.32 (異性体3) と0.41 (異性体4) であった。

【0102】

次いで、実施例2と同様の擬似移動層型クロマト分離装置を使用し、実施例2と同様の運転条件にて定常状態に達した後、ジアステレオマー混合物の分離を行った結果、強吸着成分に富む液体の抜き出し口からは、光学純度96% eeの光学活性体 (異性体3) が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜き出し口からは、光学純度98% eeの光学活性体 (異性体4) が得られた。

【0103】

得られた各異性体の物性データを以下に示す。

(1) 異性体3

EI-MS: m/z 268 (M^+)

FT-IR (Nujol); 3060、2980、2950、2930、2870、1755、1738、1640、1450、1375、1300、1270、1185、1140、1130、1120、950、915 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 1.27-1.71 (m, 12H)、2.00 (m, 1H)、2.01-2.16 (m, 2H)、2.17-2.39 (m, 1H)、3.75-3.79 (m, 2H)、4.14-4.20 (m, 3H)、5.03-5.10 (m, 2H)、5.90 (ddd, 1H)、

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -0.10^\circ$ ($c = 5.50$, CHCl_3)

【0104】

(2) 異性体4

EI-MS: m/z 268 (M^+)

FT-IR (Nujol); 3065, 2970, 2960, 2880, 1755, 1740, 1645, 1455, 1365, 1310, 1275, 1190

, 1125, 1045, 915 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm); 1.26–1.75 (m, 12H)、
1.93–1.96 (m, 2H)、2.21–2.28 (m, 2H)、3.78
–3.86 (m, 2H)、4.15–4.20 (m, 2H)、4.37–4.38
(m, 1H)、5.02–5.09 (m, 2H)、5.91 (ddd, 1H)

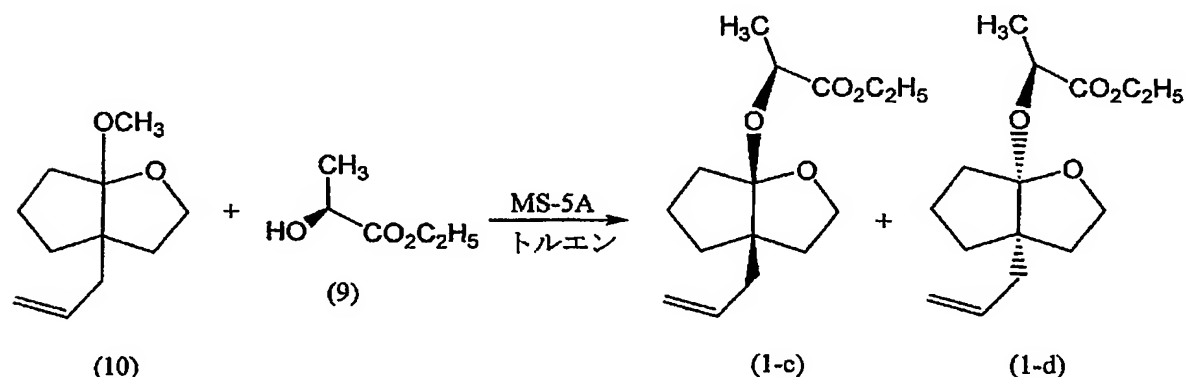
旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.75^\circ$ ($c = 8.85$, CHCl_3)

【0105】

実施例 4 5-(2-プロペニル)-1-((1S)-エトキシカルボニルエトキシ)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン[(1-c), (1-d)]の製造

【0106】

【化18】



【0107】

(S)-(-)-乳酸エチル (9) 10.6 部と、モレキュラーシーブ (MS-5A) 18.2 部を無水トルエン 184 部に加えた。次いで、この混合物に、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン (10) 18.2 部を室温で加え、7 時間還流した。この際、還流管内にメタノールを吸着する性質をもつモレキュラーシーブ (MS-4A) を 364 部充填し、該還流管に生成したメタノールを吸着させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物を段数 9 段のミニスルーザー (東科精機株式会社製) を用いて減圧蒸留した。始めに、未反応の化合物 (9) を回収し、

その後、ジアステレオマー混合物の蒸留による分離を行なった。蒸留条件を以下に示す。

【0108】

〈未反応の化合物(10)の回収条件〉

オイルバス温: 140℃

釜内温: 110℃

塔頂温度: 50.4℃/1.0mmHg

還流比: (還流量)/(留出量) = 10/1 (重量比)

【0109】

〈異性体混合物の分離条件〉

オイルバス温: 164℃

釜内温: 132℃

塔頂温度: 104.6℃/1.0mmHg

還流比: (還流量)/(留出量) = 30/1 → 70/1 → 600/1 → 1200/1 に順次還流比を変化させた。

留出成分は、異性体3と異性体4との混合物であった。(留出量: 還流量)の重量比で表した還流比が、(1:30)、(1:70)、(1:600)及び(1:1200)のそれぞれの場合における、留出成分のガスクロマトグラフィーによる分析結果を第2表に示す。

【0110】

【表2】

第2表

	還流比 1:30	還流比 1:70	還流比1:600	還流比1:1200
異性体3	40	35	25	5
異性体4	60	65	75	95

【0111】

第2表より、式(1-c)及び(1-d)で表される化合物のジアステレオマー混合物(異性体3及び異性体4)を減圧蒸留することにより、ジアステレオマーの一方のみ(本実施例では、異性体4)を選択的に単離することができること

がわかった。また、還流比を高くすればするほど、より選択的に異性体 4 のみを蒸留することができることも分かった。

【0112】

実施例 5 2-オクタノール(光学異性体混合物)の光学分割

(1) 光学活性な 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの製造

実施例 2 で得た 1-[(1S)-エンド]-(-)-ボルニルオキシ]-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンの方のジアステレオマー(Rf 値が上のもの)300部を無水メタノール3000部に溶解し、そこへ、ピリジニウムパラトルエンスルホネート(PPTS)を30部加えて、12時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、炭酸カリウムを60部加え15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製して、目的物を166部得た。収率92%。

【0113】

(2) 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー混合物の製造

反応器に、無水トルエン870部、2-オクタノールの光学異性体混合物54部、モレキュラーシーブ(MS-5A)80部、及び(1)で得た1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン80部を室温で加え、全容を攪拌しながら5時間還流した。この際には、メタノールの吸着能を有するモレキュラーシーブ(MS-4A)を160部詰めた還流管を反応器に取り付け、反応系から生成するメタノールを除去しながら反応を行なった。反応終了後、反応液を濾過して濾液を減圧濃縮することにより、目的とする1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンを117部得た。収率95%。

このものの構造は、FT-IR、¹H-NMR及び¹³C-NMRスペクトルを測定することにより確認した。

【0114】

(3) 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー混合物の分離

(2) で得られた 1-(2-オクチルオキシ)-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンのジアステレオマー混合物 110 部を、上記実施例 2 と同様の擬似移動層型クロマトグラフィーの手法により、それぞれのジアステレオマーに分離した。

定常状態に達した後、前記異性体混合物の分離を行なった結果、強吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度 96% ee の光学活性体（異性体 5）が得られた。一方、弱吸着成分に富む液体の抜出口からは、光学純度 98% ee の光学活性体（異性体 6）が得られた。生産性は、異性体 5 の場合が 0.5 g/h であり、異性体 6 の場合が 0.45 g/h であった。

【0115】

(4) 光学活性 2-オクタノールの単離

得られた一方のジアステレオマー（異性体 5）175 部を、無水メタノール 4000 部に溶解させ、ピリジニウムパラトルエンスルホネート（PPTS）16 部を加えて、12 時間還流させた。反応液を室温まで戻した後、炭酸カリウム 20 部を加えて 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製して、目的物である光学活性 2-オクタノールを 95 部（収率 94%）と、1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン 108 部を得た（収率 96%）。

【0116】

他方のジアステレオマー（異性体 6）についても、上記と同様の操作を行なうことにより、他方の光学活性 2-オクタノール（収率 94%）が得られた。また、同時に 1-メトキシ-5-(2-プロペニル)-2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタンを回収した（収率 95%）。

【0117】

得られた光学活性 2-オクタノールの旋光度を以下に示す。

(S) - (+) - 2-オクタノール $[\alpha]^{25}_D = +10.0^\circ$ ($c=1$, C_2H_5OH)

(R) - (-) - 2-オクタノール $[\alpha]^{25}_D = -10.0^\circ$ ($c=1$, C_2H_5OH)

得られた光学活性 2-オクタノールの旋光度は文献値とよく一致しており、2-オクタノールの光学分割をすることができたことがわかった。

【0118】

【発明の効果】

本発明によれば、分子内に不斉炭素原子を有するアルコール等を簡便に光学分割することができる光学分割剤（2-オキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン化合物）が提供される。本発明の製造方法によれば、本発明化合物を収率よく、かつ短工程で製造することができる。本発明の擬似移動層型クロマトグラフィーを用いるジアステオレマー混合物の分離方法によれば、高い光学純度の光学活性体（ジアステレオマー）を、効率的かつ連続的に得ることができる。また、広い範囲の溶剤を溶離液として使用することができ、一般性及び汎用性に富むものである。また、本発明の蒸留法によるジアステレオマー混合物の分離方法によれば、高い光学純度の光学活性体（ジアステレオマー）を、効率的かつ連続的に得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明に用いる擬似移動層型クロマト分離装置での液の流れを示す概念図である。

【符号の説明】

a, b, c, d, e, f, g, h...吸着剤を充填したカラム

1...溶離液供給口

1a...運転切替後の溶離液供給口

2...第1の成分液拔出口

2a...運転切替後の第1の成分液拔出口

3…原液供給口

3 a…運転切替後の原液供給口

4…第 2 の成分液拔出口

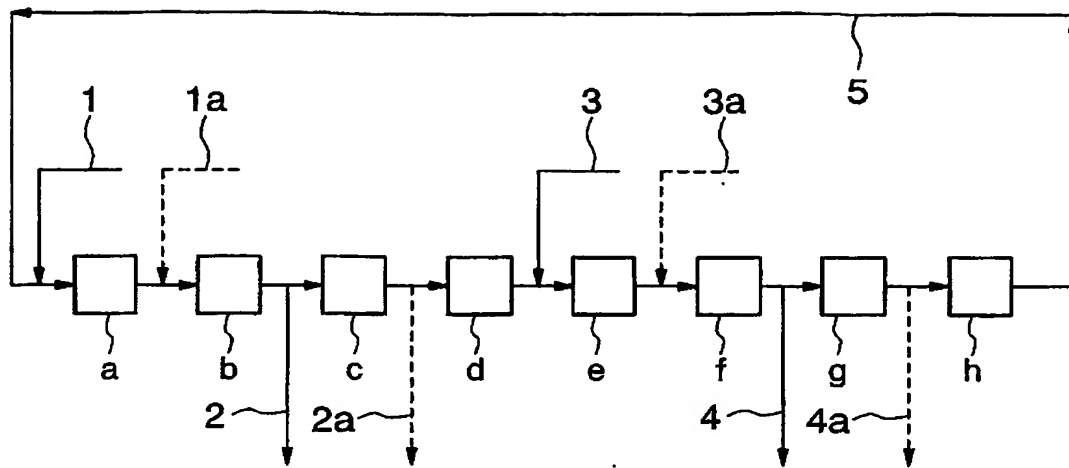
4 a…運転切替後の第 2 の成分液拔出口

5…循環液

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

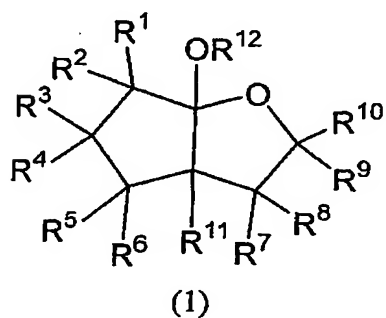
【課題】

アルコールの光学異性体混合物を、簡便な方法により確実に光学分割できる光学分割剤となり得る新規な 2-オキサビシクロ[3.3.0]オクタン化合物（以下、「化合物（１）」という。）、その製造方法、該化合物のジアステレオマー混合物の分離方法及びアルコールの光学分割方法を提供する。

【解決手段】

下記に示す化合物（１）、その製造方法、化合物（１）のジアステレオマー混合物を擬似移動層型クロマトグラフィー又は蒸留法により、それぞれのジアステレオマーに分離する方法、及び分離したジアステレオマーを用いるアルコールの光学異性体混合物の光学分割方法。

【化１】



〔式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は水素原子等を表し、 R^{11} は2-プロペニル基等を表し、 R^{12} は、キラルな（置換基を有していてもよい）炭化水素基を表す。〕

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 4 4 3 7 1
受付番号	5 0 2 0 1 2 5 4 6 0 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 8 月 2 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 8月23日
-------	-------------

特願 2 0 0 2 - 2 4 4 3 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 9 1 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 1 号

氏 名

日本ゼオン株式会社